

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

Remarques préliminaires :

Les GIST sont des tumeurs rares (incidence d'env. 1,5 pour 100 000 par an), tout en constituant les néoplasies mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Susceptibles d'apparaître dans tout le tube digestif, les plus fréquentes se développent aux dépens de l'estomac (60 %) suivi de l'intestin grêle (25 %). La tumeur primaire se retrouve ailleurs (côlon, rectum, œsophage, mésentère et épiploon) dans 15 % des cas.

Les sous-types spécifiques sont les GIST dits « wild type », les GIST pédiatriques, ainsi que les GIST associées à des syndromes (triade de Carney, syndrome de Carney-Stratakis, neurofibromatose de type 1).

Les GIST constituent une représentation paradigmatique de l'application des techniques de pathologie moléculaire et du traitement oncologique « ciblé » (inhibiteurs des tyrosines kinases, TKI) découlant de ces résultats.

Vu ce qui précède, le présent ouvrage ne contient pas de description (redondante) des GIST dans les différents chapitres consacrés aux organes. Les GIST sont traitées dans un chapitre à part entière des *Recommandations pour la qualité SSPath*, les indications fournies s'appliquant en principe à toutes les localisations de tumeurs décrites ci-dessus.

Renseignements cliniques

- Renseignements de base, cf. chapitre « *Pathologie chirurgicale* »
- Symptômes principaux (douleurs abdominales, signes d'obstruction, fatigue, saignement)
- Durée de la maladie
- Mention de syndromes liés aux GIST :
 - Triade de Carney, syndrome de Carney-Stratakis, neurofibromatose de type 1
- Données radiologiques significatives
- Données cliniques et analyses de laboratoire significatives
- Type d'intervention chirurgicale, constatations intra-opératoires
- Localisation anatomique de la pièce réséquée
- Genre de prélèvement
- Stade de la tumeur avant l'opération
- **CAVE !** Les GIST sont découvertes par hasard dans 10 à 20 % des cas (dans le cadre d'une autre intervention chirurgicale)

Biopsie

- Nombre de fragments
- Taille (dans la dimension maximale)
- Inclure in toto, si possible perpendiculaire à la surface de la muqueuse

Résection

- État du prélèvement
 - o Natif/fixé
 - o Pièce ouverte ou non
- Genre de tissu
 - o Pièce de résection, résection complémentaire, ectomie
 - o Dimensions du prélèvement/de l'organe (mesuré fixé ou non fixé) et des autres structures éventuellement réséquées (en fonction de la localisation de la tumeur)
- Description de la tumeur
 - o Localisation (dans l'organe)
 - o Taille : indication dans trois dimensions
 - o Distance vers les marges de résection orale (proximale), aborale (distale) et latérale.
 - o Relation avec les structures adjacentes (muqueuse, sous-séreuse, séreuse)
 - o Indiquer, si présente, une obstruction et/ou une rupture de la tumeur

Prise en charge / prélèvements

Par principe, il faut prélever 1 bloc par cm de la tumeur. Le prélèvement des blocs suivants est recommandé dans tous les cas :

- 1 bloc par cm de tumeur
 - zone de transition tumeur / structures adjacentes normales (muqueuse, couche musculieuse, etc.)
 - relation avec la séreuse
 - centre de la tumeur
 - infiltration de structures adjacentes
- Tranche de section orale, aborale et profonde Si nécessaire, marquer le bord (à l'encre de Chine)
- Muqueuse normale
- Documentation de toutes les autres constatations macroscopiques (polypes, etc.)

Si possible, préserver du tissu (tumoral+normal) pour des examens supplémentaires (p.ex. banque de tissus).

Rédaction du rapport

Biopsie

- Tumeurs stromale gastro-intestinale (GIST) (cellules fusiformes, cellules épithélioïdes, mixtes)
- Immunophénotype (CD117et DOG1 obligatoires, utilisation ciblée des autres marqueurs après le DD)
- Autres constatations

- L'évaluation du risque (voir ci-après) n'est pas possible sur la base d'une biopsie

- Génotypage tumoral (analyse de mutation) uniquement à la demande du clinicien (traitement palliatif ou néo-adjuvant aux inhibiteurs de tyrosine kinase, voir ci-après)

Résection

- Genre de prélèvement
 - Dépend de la localisation de la tumeur primaire (cf. *Remarques préliminaires*)
 - En général tumorectomie

- Invasion lymphatique/vasculaire/ périneurale
 - Présente (rare dans le cas des GIST)
 - Absente

- Grade de la tumeur
 - Il n'y a pas de système de gradation reconnu pour les GIST
 - Une gradation selon la classification TNM de l'UICC n'est pas recommandée (ne se fonde que sur le taux de mitose, voir classification des risques ci-dessous)

- Stade TNM
 - Un système d'évaluation du stade d'extension est proposé dans la classification TNM actuelle (7^e édition), mais il ne se prête que de manière limitée à un pronostic.
 - Par conséquent, la classification TNM n'est pas recommandée pour les GIST
 - Utilisation facultative

- Tranches de section
 - Distance vers la tranche de section orale et aborale
 - Distance vers la tranche de section circonférentielle (chaque fois en mm)

- Ganglions
 - Les GIST ne s'accompagnent pas de métastases ganglionnaires (exception : pédiatriques et déficientes en SDH)
 - Par conséquent, une lymphadénectomie concomitante n'est en principe pas nécessaire.
- Classification du risque
 - Se fonde sur la localisation de la tumeur, la taille de la tumeur et l'indice mitotique

| Paramètres de la tumeur | | | Estimation du risque | | | |
|-------------------------|------------|------------------------------|----------------------|----------------|---------------|---------------|
| Groupe | Taille | Indice mitotique | Estomac | Intestin grêle | Duodénum | Rectum |
| 1 | ≤2cm | ≤5/5mm ² (50 HPF) | <i>Aucun</i> | | | |
| 2 | >2 ≤5cm | | <i>Très faible</i> | <i>Faible</i> | <i>Faible</i> | <i>Faible</i> |
| 3a | <5cm ≤10cm | | <i>Faible</i> | <i>Moyen</i> | <i>Élevé</i> | <i>Élevé</i> |
| 3b | >10cm | | <i>Moyen</i> | <i>Élevé</i> | <i>Élevé</i> | <i>Élevé</i> |
| 4 | ≤2cm | >5/5mm ² (50 HPF) | = | = | = | <i>Élevé</i> |
| 5 | >2 ≤5cm | | <i>Moyen</i> | <i>Élevé</i> | <i>Élevé</i> | <i>Élevé</i> |
| 6a | <5cm ≤10cm | | <i>Élevé</i> | <i>Élevé</i> | <i>Élevé</i> | <i>Élevé</i> |
| 6b | >10cm | | <i>Élevé</i> | <i>Élevé</i> | <i>Élevé</i> | <i>Élevé</i> |

Tableau 1 : classification du risque des GIST, basée sur la taille de la tumeur, le taux de mitose et la localisation (modifiée d'après Miettinen 2003, Miettinen 2006a, Miettinen 2006b)

- Au besoin, il est en outre possible d'utiliser des modèles alternatifs de classification du risque, comme les nomogrammes ou les cartes d'isolignes (*contour maps*).

- Important :
 - Une rupture tumorale constitue un facteur pronostique (indépendant).
 - Une résection R1 constitue elle aussi un facteur pronostique (indépendant).

Biomarqueurs

Remarques générales

Le diagnostic de GIST se fonde sur une combinaison morphologique et phénotypique. Dans la grande majorité des cas, des analyses génétiques moléculaires ne sont pas nécessaires pour poser le diagnostic.

Phénotype

- Les marqueurs CD117 et DOG1 sont positifs dans 95 % des GIST et présentent une spécificité élevée ; en même temps, les CD117 et DOG1 se révèlent négatifs dans <2 % des GIST.
- L'utilisation ciblée d'autres marqueurs est nécessaire en fonction du diagnostic morphologique différentiel.
- Pour les GIST « wild type » (WT) KIT/PDGFR α , effectuer une immunohistochimie pour la SDHB (voir ci-après).

Génotype

Env. 75 % des GIST ont une mutation de KIT et 10 % du gène PDGFR α . Les mutations siègent sur les exons 9, 11, 13, 17 du gène KIT et sur les exons 12, 14, 18 du gène PDGFR α et montrent une répartition variable (cf. figure 1). Elles s'excluent mutuellement.

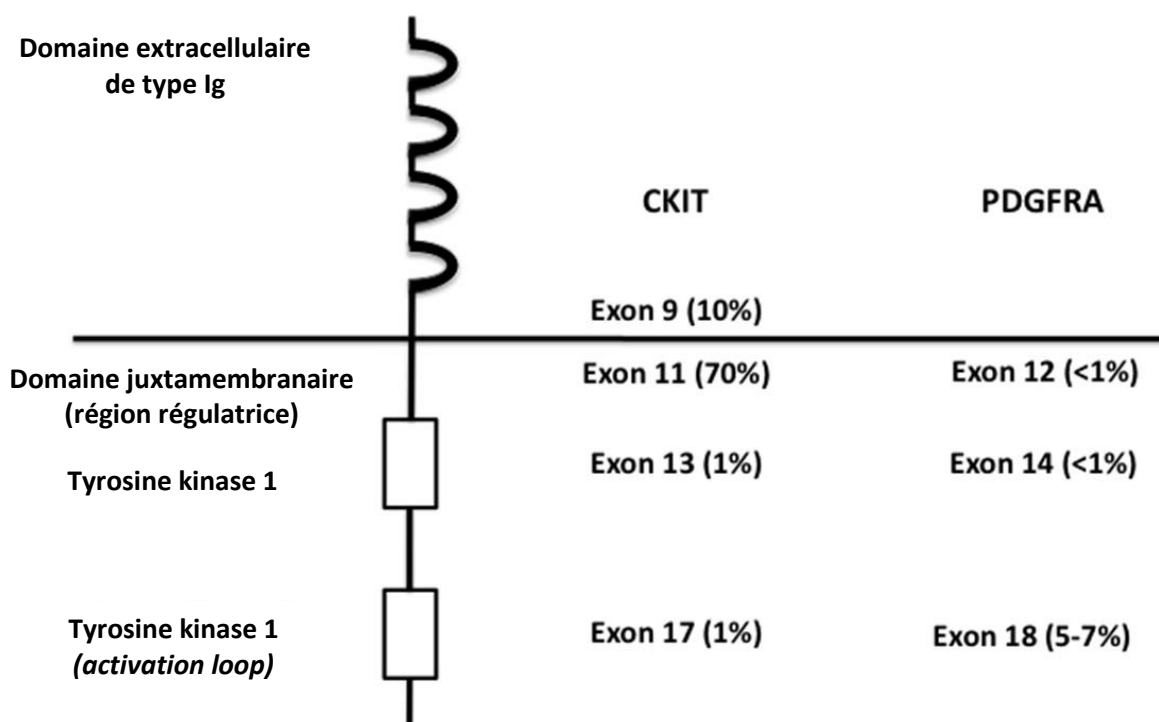


Figure 1 : schéma des KIT et PDGFR α avec localisation des mutations (modifié d'après Tornillo, 2014).

- Les différentes mutations revêtent une importance prédictive (réponse au traitement aux TKI). Par conséquent, un génotypage de la tumeur devrait **toujours** s'effectuer avant une thérapie systémique aux TKI (adjuvante, néo-adjuvante ou palliative). Il convient d'insérer un commentaire mentionnant l'importance clinique du génotype dans le rapport (tableau 2).

| Altération génétique | Mutation | Fréquence | Localisation | Histologie | Pronostic | Réponse Imatinib |
|---------------------------|--|-----------|------------------------------|--|-------------------------|----------------------|
| KIT-mut (≈80 %) | | | | | | |
| Exon 9 (EC) | Insertion AY502-503 | ≈10 % | Intestin grêle et colon | Cellules fusiformes | Mauvais | En partie résistante |
| Exon 11 (JM) | W557-K558del | ≈70 % | Intégralité du tube digestif | Cellules fusiformes ou épithélioïdes | Péjoré dans l'estomac | Bonne |
| | Délétion-insertions | | | | Meilleur dans l'estomac | |
| | Substitutions | | | | Meilleur dans l'estomac | |
| | Duplications | | Estomac | | Péjoré dans l'estomac | |
| Exon 13 (TK) | K642E | 1 % | Intégralité du tube digestif | Cellules fusiformes | Péjoré dans l'estomac | Bonne |
| | V654A | | | | Péjoré | Résistante |
| | T670I | | | | Péjoré | Résistante |
| Exon 17 (activation loop) | Substitutions (D816, D820, N822) | 0,5-1 % | Intégralité du tube digestif | | Aucune signification | Résistante |
| PDGFRA-mut (≈7 %) | | | | | | |
| Exon 12 (JM) | Délétions substitutions (p.ex. V561D) | ≈1 % | | | | Bonne |
| Exon 14 (domaine TK) | N659K, N659I | <1 % | Estomac | Cellules épithélioïdes ou mixte fusiformes/épithélioïdes | Évolution indolente | Bonne |
| | D842V, D842Y | ≈5 % | | | | Résistante |
| Exon 18 (activation loop) | Autres substitutions | <1 % | | | | Bonne |
| | Délétions I843, I843-H845, D842-H845, D842- M844 | 1 % | Intégralité du tube digestif | | | Bonne |

Tableau 2 : corrélation des mutations des RTK, caractéristiques pathologiques cliniques et réponse à un traitement aux inhibiteurs des TK. EC, domaine extracellulaire ; JM, domaine juxtamembranaire ; TK, tyrosine kinase (modifiée d'après Corless 2014, Lasota 2008, Ricci 2013).

Les GIST dites « wild type » représentent une variante particulière. Il s'agit de GIST sans mutation du gène KIT ou PDGFRA. Les GIST « wild type » se retrouvent dans 85 % des formes pédiatriques de GIST et dans 10 et 15 % des GIST chez l'adulte. Ces tumeurs présentent des caractéristiques pathologiques typiques (presque toujours localisées à l'estomac, groupe d'âge pédiatrique, sexe féminin, histologie épithélioïde, comportement clinique indolent, occasionnellement métastases ganglionnaires).

Une petite fraction de celles-ci sont associées à une neurofibromatose de type 1. Environ la moitié des GIST « wild type » présentent une déficience en succinate déshydrogénase (SDH). Les GIST déficientes en SDH apparaissent soit sous une forme syndromique, c'est-à-dire dans le cadre d'une triade de Carney (CT) ou d'une dyade de Carney (syndrome de Carney-Stratakis, CSS), soit de manière sporadique. L'immunohistochimie pour la SDH-B constitue un examen fiable pour mettre en évidence la déficience en SDH. Par conséquent, il est recommandé de l'effectuer pour toutes les GIST « wild type ».

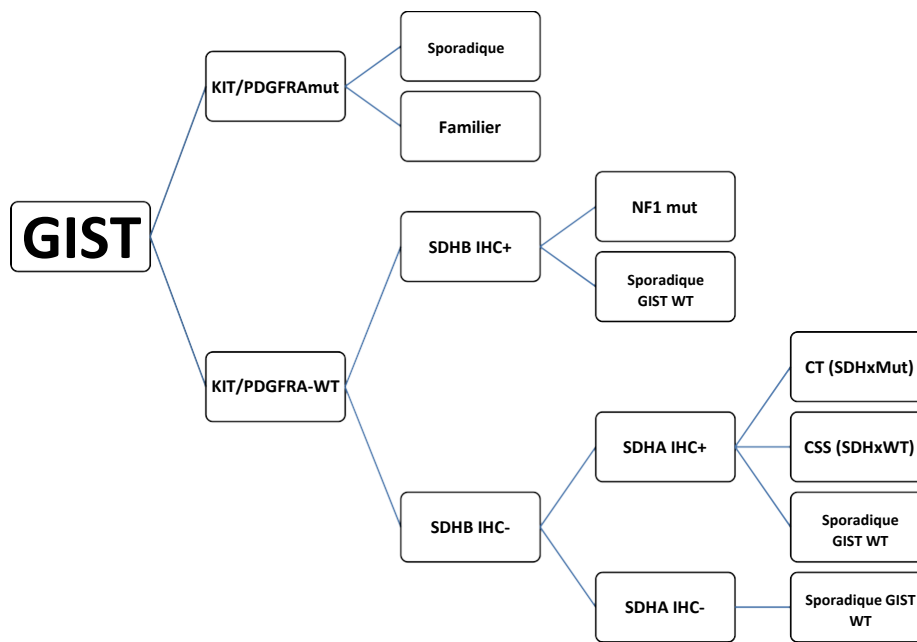


Figure 2 : algorithme diagnostique pour les GIST « wild type », modifié d'après Boikos 2014, Nannini, 2013.

Modèles de rapports

Remarque : le texte en gras correspond à des indications **obligatoires**.

1. Biopsie

Estomac (biopsies) :

Fragments d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), exulcérée, à cellules épithélioïdes. Absence de mitose.

Index de prolifération (MIB1) : env. 3 %

Commentaire

L'expression de CD117 et de DOG1 et une négativité de S100, SMA et de cytokératine 22 confirment l'existence d'une tumeur stromale gastro-intestinale.

L'évaluation définitive du risque de malignité doit s'effectuer à partir de la pièce de résection.

2. Pièce de résection

Estomac sous-cardial (ectomie partielle) :

Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) de l'estomac, exulcérée, majoritairement fusocellulaire, 31 mm de diamètre, démontrant une infiltration de la tunique musculuse et de la sous-muqueuse.

1 mitose/50 HPF. Absence de nécrose tumorale en dehors de l'ulcération.

Tranches de section sans tumeur. Distance minimale de la tranche de section : 2 mm

Commentaire

Prière de passer commande si une analyse de pathologie moléculaire de la tumeur est souhaitée.

Résumé

Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) de l'estomac, exulcérée, majoritairement fusocellulaire.

31 mm de diamètre. 1 Mitose/50HPF. Tranches de section sans tumeur. Risque très faible selon Miettinen (groupe 2).

TNM (7^e édition, 2010): pT2, V0, L0, Pn0.

3. Cytopathologie

Paroi gastrique (PAF) :

Nombreuses cellules d'une néoplasie fusiforme, absence d'atypie nucléaire marquée, **bien compatible avec une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST).**

Commentaire

À l'analyse immunocytochimique, les cellules tumorales sont positives au CD117 et négatives au S100, ce qui confirme le diagnostic d'une tumeur stromale gastro-intestinale.

4. Examens de pathologie moléculaire

Intestin grêle, pièce de résection :

Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) fusiforme de l'intestin grêle

Diamètre maximal de la tumeur : 57 mm. 3 mitoses/50HPF. Risque intermédiaire selon Miettinen (groupe 3a).

Tranche de section au ras.

Résultat des séquençages génétiques :

KIT (exons 9, 11, 13 et 17) : mutation attestée p.P551_E554Del sur l'exon 11

PDGFRA (exons 12, 14 et 18) : aucune mutation

Commentaire :

Les mutations sur l'exon 11 de KIT sont associées à une bonne réponse à la thérapie aux inhibiteurs TK.

NB : le rapport devrait toujours contenir une section sur la description de la méthode utilisée (Sanger, NGS, etc.).

Foie, segment VI (biopsie) :

Métastase d'une tumeur à cellules fusiformes, compatible avec une métastase d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST).

Résultat des séquençages génétiques :

KIT (exons 9, 11, 13 et 17) : aucune mutation

PDGFRA (exons 12, 14 et 18) : aucune mutation

Résultat positif des analyses immunohistochimiques supplémentaires pour rechercher la SDHB.

Commentaire :

Les GIST dits « wild type » présentent une évolution indolente, mais répondent mal à une thérapie aux inhibiteurs TK. La positivité de la SDHB permet d'exclure une tumeur « syndromique ».

Références

Agaimy A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) from risk stratification systems to the new TNM proposal: more questions than answers? A review emphasizing the need for a standardized GIST reporting. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010;3(5):461-71.

Agaimy A, Vassos N, Markl B, Meidenbauer N, Kohler J, Spatz J, Hohenberger W, Haller F, Croner RS, Schneider-Stock R, Matzel K. Anorectal gastrointestinal stromal tumors: a retrospective multicenter analysis of 15 cases emphasizing their high local recurrence rate and the need for standardized therapeutic approach. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Aug;28(8):1057-64.

Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Rummele P, Gaumann A, Dietmaier W, Hartmann A. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol.* 2007 Jan;31(1):113-20.

Boikos SA, Stratakis CA. The genetic landscape of gastrointestinal stromal tumor lacking KIT and PDGFRA mutations. *Endocrine.* 2014 Nov;47(2):401-8.

Corless CL. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? *Mod Pathol.* 2014 Jan;27 Suppl 1:S1-16.

Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, Pisters PW, Raut CP, Riedel RF, Schuetz S, Sundar HM, Trent JC, Wayne JD. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010 Apr;8 Suppl 2:S1-41; quiz S2-4.

Group EESNW. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii49-55. PubMed PMID: 22997454.

Janeway KA, Kim SY, Lodish M, Nose V, Rustin P, Gaal J, Dahia PL, Liegl B, Ball ER, Raygada M, Lai AH, Kelly L, Hornick JL, Pediatric NIH, Wild-Type GC, O'Sullivan M, de Krijger RR, Dinjens WN, Demetri GD, Antonescu CR, Fletcher JA, Helman L, Stratakis CA. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Jan 4;108(1):314-8.

Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet.* 2013 Sep 14;382(9896):973-83.

Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, Nilsson B, Cirilli C, Braconi C, Bordoni A, Magnusson MK, Linke Z, Sufliarsky J, Federico M, Jonasson JG, Dei Tos AP, Rutkowski P. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):265-74.

Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology.* 2008 Sep;53(3):245-66.

Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol*. 2001 Sep;25(9):1121-33.

Miettinen M, Kopczynski J, Makhlouf HR, Sarlomo-Rikala M, Gyorffy H, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003 May;27(5):625-41.

Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006 May;23(2):70-83.

Miettinen M, Lasota J. Succinate dehydrogenase deficient gastrointestinal stromal tumors (GISTs) – A review. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014 Aug;53:514-9

Miettinen M, Makhlouf H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2006 Apr;30(4):477-89.

Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009 Sep;33(9):1401-8.

Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M, Osuch C, Rutkowski P, Lasota J. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol*. 2011 Nov;35(11):1712-21. PubMed PMID: 21997692.

Nannini M, Biasco G, Astolfi A, Pantaleo MA. An overview on molecular biology of KIT/PDGFRA wild type (WT) gastrointestinal stromal tumours (GIST). *J Med Genet*. 2013 Oct;50(10):653-61.

Ricci R, Dei Tos AP, Rindi G. GISTogram: a graphic presentation of the growing GIST complexity. *Virchows Arch*. 2013 Oct;463(4):481-7. Tornillo L. Gastrointestinal stromal tumor - an evolving concept. *Front Med (Lausanne)*. 2014;1:43.

Vassos N, Agaimy A, Hohenberger W, Croner RS. Coexistence of gastrointestinal stromal tumours (GIST) and malignant neoplasms of different origin: prognostic implications. *Int J Surg*. 2014;12(5):371-7.

Wittekind C, Meyer H-J, editors. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2010.

Auteurs : S. Dirnhofer, L. Terracciano, L. Tornillo

Juin 2016